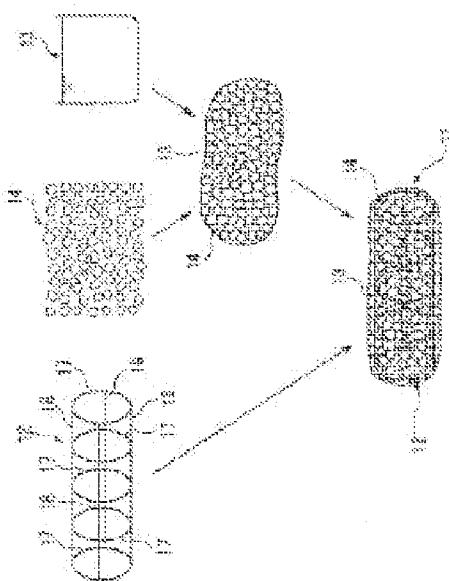


**CULTURAL BONE****Publication number:** JP2004008437 (A)**Publication date:** 2004-01-15**Inventor(s):** IRIE HIROYUKI +**Applicant(s):** OLYMPUS CORP +**Classification:**- **international:** A61F2/28; A61F2/28; (IPC1-7): A61F2/28- **European:****Application number:** JP20020165345 20020606**Priority number(s):** JP20020165345 20020606**Abstract of JP 2004008437 (A)**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a cultural bone which can efficiently be manufactured by infiltrating cultured cells speedily and fully therewith.

**SOLUTION:** This cultural bone 11 is used for filling a bone defective part. A plurality of bone filling body pieces 14 imparted with the cultured cells are integrated with a bone framework 12 with a biological adhesive 13. Thus, since the bone filling body pieces 14 is set to be small pieces, the cultured cells infiltrate speedily to inside of them. Moreover, the whole shape is held satisfactorily by the framework 12. ; **COPYRIGHT:** (C)2004, JPO

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-8437

(P2004-8437A)

(43) 公開日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61F 2/28

F 1

A 61 F 2/28

テーマコード(参考)

4 C 0 9 7

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願2002-165345 (P2002-165345)

(22) 出願日

平成14年6月6日 (2002.6.6)

(71) 出願人

000000376

オリンパス株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(74) 代理人

100106909

弁理士 棚井 澄雄

(74) 代理人

100064908

弁理士 志賀 正武

(74) 代理人

100101465

弁理士 青山 正和

(74) 代理人

100094400

弁理士 鈴木 三義

(74) 代理人

100086379

弁理士 高柴 忠夫

(74) 代理人

100118913

弁理士 上田 邦生

最終頁に続く

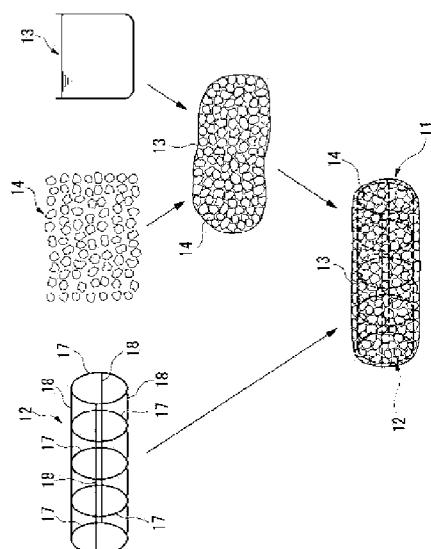
(54) 【発明の名称】培養骨

## (57) 【要約】

【課題】全体に培養細胞を迅速に浸入させることができ、効率の良い製造が可能な培養骨の提供。

【解決手段】骨欠損部に補填される培養骨11であって、培養細胞が付与された複数の骨補填体片14を生体用接着剤18で骨格部材12に一体化する。これにより、骨補填体片14は小片とされていることから培養細胞が迅速に内部まで浸入させられることになり、また、骨格部材12によって全体の形状を良好に保持する。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

骨欠損部に補填される培養骨であって、  
培養細胞が付与された複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化してなることを特徴とする培養骨。

**【請求項 2】**

前記骨格部材は生体吸収性材料からなることを特徴とする請求項 1 記載の培養骨。

**【請求項 3】**

前記骨格部材は生体適合性金属からなることを特徴とする請求項 1 記載の培養骨。

**【請求項 4】**

前記骨格部材はカゴ型をなしていることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の培養骨。

**【請求項 5】**

前記骨格部材は中央に配置される支柱部と該支柱部から外側に延出する複数の枝部とを有することを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の培養骨。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、骨欠損部を再生する際に使用される培養骨に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

近年、骨腫瘍摘出や外傷等により生じた骨欠損部に骨補填材を補填することにより、骨を再生させて骨欠損部を修復することが可能になってきている。骨補填材としては、ハイドロキシアパタイト (H A P) やリン酸三カルシウム (T C P) が知られているが、体内に異物を残さないとする考え方から、例えば、 $\beta$ -T C P のようなリン酸カルシウム多孔体からなる足場材が使用される。 $\beta$ -T C P を骨欠損部の骨組織に接触させておくと、破骨細胞が $\beta$ -T C P を食べ、骨芽細胞が新しい骨を形成する、いわゆるリモデリングが行われる。すなわち、骨欠損部に補填された骨補填材は、経時的に自家骨に置換されていくことになる。

**【0003】**

一方、術後の骨欠損部の修復速度を高めるために、患者から採取した骨髄液に含まれる間葉系幹細胞を骨補填材とともに培養することにより製造される培養骨を使用することが提案されている。培養されることにより骨補填材を足場にして増殖した多くの間葉系幹細胞を含む培養骨を骨欠損部に補填するので、手術後に体内で細胞を増殖させる方法と比較すると、自家骨に置換されるまでの日数を大幅に短縮することができる。このような培養骨を製造する場合、多孔質ブロック状の骨補填材を培養細胞を含む培養液に投入することで製造することが考えられている。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

しかしながら、骨補填材の気孔は微細なものであるため、骨補填材の気孔内に細胞が十分に浸入するには長時間を要するという問題がある。大きな骨欠損部に補填するための大型の培養骨を得ようとした場合にはさらに長時間を要することになる。一方、骨補填材の気孔を大きく設定することにより、浸入性を向上することも考えられるが、気孔率の大きさは修復される骨の強度にも影響を与えるものであるため、過度に気孔を大きくすることはできない。

**【0005】**

したがって、本発明は、全体に培養細胞を迅速に浸入させることができ、効率の良い製造が可能な培養骨の提供を目的とする。

**【0006】****【課題を解決するための手段】**

10

20

30

40

50

上記目的を達成するため、本発明は、骨欠損部に補填される培養骨であって、培養細胞が付与された複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化してなることを特徴としている。

【0007】

このように、骨補填体片が小片とされているため、骨補填体片には培養細胞が迅速に内部まで浸入させられることになる。そして、このようにして迅速に内部まで培養細胞が浸入させられた複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化するため、結果的に、全体に培養細胞が浸入したものが迅速に得られることになる。しかも、複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化するため、骨格部材によって全体の形状を良好に保持できる。

10

【0008】

そして、前記骨格部材を生体吸収性材料とすれば、全体として自家骨化されることになる。

【0009】

また、前記骨格部材を生体適合性金属とすれば、荷重のかかる部位に補填することができます。

【0010】

さらに、前記骨格部材をカゴ型にすれば、複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化する際の作業性が良好となる上、骨格部材ひいては全体の強度を向上させることができる。

20

【0011】

加えて、前記骨格部材を中央に配置される支柱部と該支柱部から外側に延出する複数の枝部とを有する形状にすれば、複数の骨補填体片が生体用接着剤で骨格部材にさらに容易に接着されることになり、一体化する際の作業性がさらに良好となる。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明の第1実施形態の培養骨を図1を参照して以下に説明する。

【0013】

第1実施形態の培養骨11は、骨欠損部に補填されるものであって、図1に示すように、骨格部材12と、この骨格部材12に生体用接着剤13で一体化される複数の粒状を含む骨補填体片14とを有している。

30

【0014】

骨格部材12は、生体吸収性有機材料であるポリ乳酸(PLA)からなるもので、全体としてカゴ型をなしている。

【0015】

具体的に、骨格部材12は、同一径の円環状をなす複数のリング部17と、これらリング部17を連結させる直線状の複数の連結部18とを有している。複数のリング部17は、互いの中心軸線を一致させ軸線方向に等間隔で順にずれるように配設されており、複数の連結部18は、リング部17の円周方向に等間隔で順にずれるように配設されている。

40

【0016】

骨補填体片14は、例えば、特開平5-287178号公報に開示されている方法により製造されたβ-TCPからなる多孔質の骨補填材小片を基本としている。そして、このような骨補填材小片を、例えば、培養細胞を含有した培養液に浸し、所定の培養条件下において培養する。これにより、培養細胞中の間葉系幹細胞が骨補填材小片を足場にして増殖し、培養細胞が浸入した骨補填体片14が得られる。ここで、骨補填体片14を得るためにサイズの小さい骨補填材小片を用いるため、培養細胞が内部に浸入する時間が短縮される。なお、培養細胞は、例えば、腸骨の骨髓液から抽出した間葉系幹細胞である。

【0017】

そして、このようにして培養細胞が内部まで付与された複数の骨補填体片14にフィブリン糊等の生体用接着剤13を所定の比率で混ぜることで互いに接着性をもたせて練り物状

50

とし、このような生体用接着剤13を混合した骨補填体片14を骨格部材12に塗りつけることで、培養骨11が得られる。このとき、生体用接着剤13を混合した骨補填体片14は、カゴ型の骨格部材12のリング部17間および連結部18間の隙間から骨格部材12の内部に隙間無く入れ込まれるとともに、骨格部材12の外側にも塗りつけられることになる。このようにして得られた培養骨11は、生体用接着剤13の接着性で骨格部材12に生体用接着剤13および骨補填体片14が接着し、生体用接着剤13および骨補填体片14の混合物のみの状態では保持困難であった円柱形状に良好に保持されることになる。

## 【0018】

このようにして得られた培養骨11が患者の骨欠損部に補填されることになる。

10

## 【0019】

以上に述べたように、第1実施形態の培養骨11によれば、骨補填体片14が小片とされているため、骨補填体片14には培養細胞が迅速に内部まで浸入させられることになる。そして、このようにして迅速に内部まで培養細胞が浸入させられた複数の骨補填体片14を生体用接着剤13で骨格部材12に一体化するため、結果的に、全体に培養細胞が浸入したものが迅速に得られることになる。これにより、効率の良く製造することができます。しかも、複数の骨補填体片14を生体用接着剤13で骨格部材12に一体化するため、骨格部材12によって全体の形状を良好に保持することができます。

## 【0020】

また、骨格部材12の形状を例えば屈曲形状や湾曲形状に変更することで、骨欠損部の形状に合わせた例えば屈曲形状や湾曲形状の培養骨11を容易に製造できることになる。

20

## 【0021】

さらに、大きな骨欠損部への補填に対応可能な大きな培養骨11を製造する場合も、骨補填体片14を生体用接着剤13で骨格部材12に接着させることから、培養細胞は骨補填体片14に浸入させれば良い。したがって、この場合も効率良く製造できることになる。

## 【0022】

加えて、骨格部材12も生体吸収性材料であるポリ乳酸からなるため、培養骨11が全体として自家骨化されることになる。

## 【0023】

さらに、骨格部材12がカゴ型であるため、複数の骨補填体片14を生体用接着剤13で骨格部材12に一体化する際の作業性が良好となる上、骨格部材12ひいては全体の強度を向上させることができる。

30

## 【0024】

本発明の第2実施形態の培養骨を図2を参照して第1実施形態との相違部分を中心に以下に説明する。なお、第1実施形態と同様の部分には同一の符号を付しその説明は略す。

## 【0025】

第2実施形態では、第1実施形態に対し骨格部材12の形状が相違している。すなわち、第2実施形態の骨格部材12は、中央に配置される支柱部21と、この支柱部21から外側に延出する複数の枝部22とを有する形状をなしている。

## 【0026】

ここで、支柱部21は直線状をなしており、枝部22も直線状をなすとともに支柱部21の長さ方向の等間隔の位置から支柱部21に直交して外側に延出している。

40

## 【0027】

このような形状の骨格部材12を有する第2実施形態の培養骨11においては、図2に示すように第1実施形態とほぼ同様に製造されることになり、第1実施形態とほぼ同様の効果を奏すことになる。また、第1実施形態の骨格部材12に対し若干強度が不足するものの、形状が簡素であるため、複数の骨補填体片14が生体用接着剤13で骨格部材12にさらに容易に接着されることになり、一体化する際の作業性がさらに良好となる。

## 【0028】

なお、第1実施形態および第2実施形態の培養骨11においては、骨格部材12を生体吸

50

収性有機材料であるポリ乳酸で形成する場合を例にとり説明したが、チタン等の生体適合性金属で形成しても良い。このように、骨格部材を生体適合性金属とすれば、荷重のかかる部位に補填することができる。

#### 【0029】

また、骨補填体片14は、生体組織に親和性のある材料ならいざれでも良く、生体吸収性の材料であればさらにも良い。生体組織補填材としての多孔体は、生体適合性を有する多孔性のセラミックスやコラーゲン、ポリ乳酸またはメタル等であり、多数の気孔を有するもので有れば、これらに限定されず、種々のものを用いることができる。多孔体として、一般にアパタイトや $\beta$ -リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP)等のリン酸カルシウム系セラミックス、コラーゲン、ポリ乳酸等を使用することができる。また、リン酸カルシウム系セラミックスとコラーゲンとを組み合わせたり、リン酸カルシウム系セラミックスとポリ乳酸とを組み合わせたりしても良い。 $\beta$ -リン酸三カルシウム、コラーゲン、ポリ乳酸は生分解性で生体に吸収される特徴を有し、アパタイトはその強度が高いという特徴を有する。当業者であれば、移植する部位等に応じて、適切な種類の多孔体を適宜選んで使用することができるのを言うまでもない。

骨補填体片14に付加する細胞は、ES細胞、体性幹細胞、間葉系幹細胞、骨細胞や軟骨細胞等の体細胞でも良い。自家細胞でも他家細胞でも良い。

さらに、骨補填体片14に成長因子を付加しても良い。付加する成長因子としては、BMP、FGF、TGF- $\beta$ 、VEGF、IGF、PDGF、HGF等を採用できる。勿論、細胞と併せて成長因子を付加しても良い。

10

20

30

#### 【0030】

##### 【発明の効果】

以上詳述したように、本発明によれば、骨補填体片が小片とされているため、骨補填体片には培養細胞が迅速に内部まで浸入させられることになる。そして、このようにして迅速に内部まで培養細胞が浸入させられた複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化するため、結果的に、全体に培養細胞が浸入したものが迅速に得られることになる。これにより、効率良く製造できることになる。しかも、複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化するため、骨格部材によって全体の形状を良好に保持することができる。また、骨格部材の形状を変更することで、骨欠損部の形状に合わせた形状に容易に対応可能となる。さらに、大きな骨欠損部への補填に対応可能な大きな培養骨を製造する場合も、骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に接着させることから、培養細胞は骨補填体片に浸入させれば良い。したがって、この場合も効率良く製造できることになる。

#### 【0031】

そして、前記骨格部材を生体吸収性材料とすれば、全体として自家骨化されることになる。

#### 【0032】

また、前記骨格部材を生体適合性金属とすれば、荷重のかかる部位に補填することができる。

#### 【0033】

さらに、前記骨格部材をカゴ型にすれば、複数の骨補填体片を生体用接着剤で骨格部材に一体化する際の作業性が良好となる上、骨格部材ひいては全体の強度を向上させることができる。

40

#### 【0034】

加えて、前記骨格部材を中央に配置される支柱部と該支柱部から外側に延出する複数の枝部とを有する形状にすれば、複数の骨補填体片が生体用接着剤で骨格部材にさらに容易に接着されとなり、一体化する際の作業性がさらに良好となる。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1実施形態の培養骨の製造工程を示す図である。

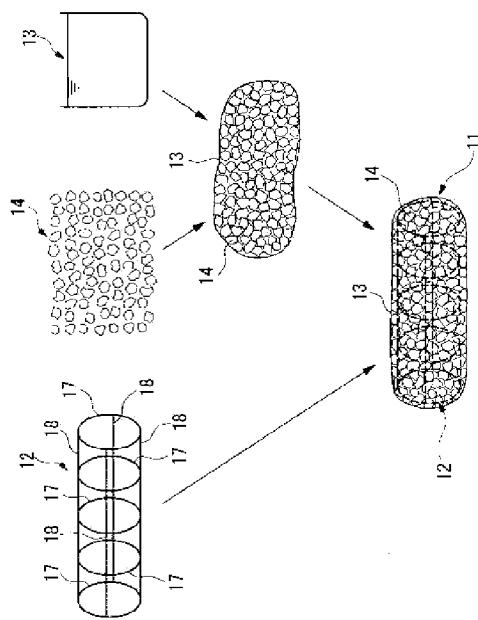
【図2】本発明の第2実施形態の培養骨の製造工程を示す図である。

##### 【符号の説明】

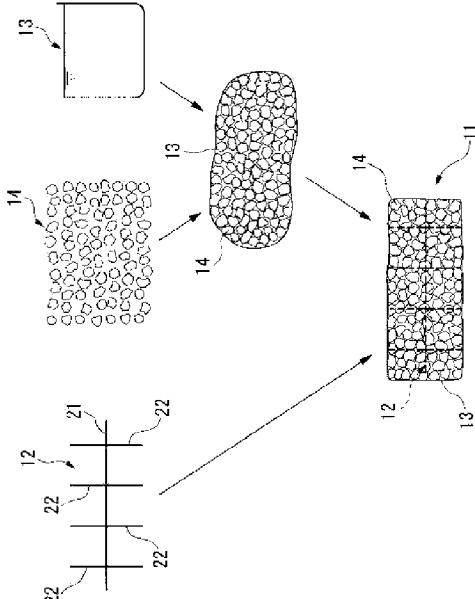
50

- 1 1 培養骨
- 1 2 骨格部材
- 1 3 生体用接着剤
- 1 4 骨補填体片
- 1 7 リング部
- 1 8 連結部
- 2 1 支柱部
- 2 2 枝部

【図 1】



【図 2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 入江 洋之

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内  
Fターム(参考) 4C097 AA01 BB01 CC04 DD07 EE08 EE16 FF08 FF12 8C10